

Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene

Litteraturstudie
og
pasientundersøkelse



Foto: Bente B. Herlofson. Den Norske Tannlegeforenings Tidende 2006.

Irene Gilje og Anemone Ossum
(Stud.odont. V-03)

Veileder: 1. amanuensis, dr.odont Bente Brokstad Herlofson

Det Odontologiske Fakultet
Universitet i Oslo
2007

Innholdsfortegnelse:

Innledning	3
Del 1: Litteraturstudie	4
1. Metodebeskrivelse	4
2. Bisfosfonater	5
2.1. Kjemisk struktur	5
2.2. Tilgjengelige preparater i Norge	6
2.3. Virkningsmekanismer	7
2.4. Perorale versus intravenøse bisfosfonater	8
2.5. Indikasjoner for behandling med bisfosfonater	9
3. Definisjon bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene	10
4. Klinikk	11
5. Røntgenologiske funn	12
6. Histopatologi	13
7. Mikrobiologi	13
8. Etiologi	14
8.1. Predileksjonssteder	14
8.2. Risikofaktorer	15
9. Benmarkører	17
10. Insidens og prevalens	19
11. Differensialdiagnoser	19
12. Stadielinndeling	20
13. Behandlingsmetoder	21
14. Er det mulig å se noe om prognosen til pasienter med BONJ?	23
Del 2: Pasientundersøkelse - pasienter med osteonekrose i kjevene	25
1. Metodebeskrivelse	25
1.1. Pasientgrunnlag	25
1.2. Sekundærdata	25
1.3. Datainnsamlingsproblemer og feilkilder	26
2. Resultater og diskusjon	27
2.1. Kjønn	27
2.2. Alder	27
2.3. Hoveddiagnose og indikasjon	27
2.4. Diabetes og anemi	28
2.5. Bisfosfonater: type og regime	28
2.6. Annen medikamentbruk	28
2.7. Lokalisasjon	28
2.8. Prøvetaking: blodstatus og benmarkører	29
2.9. Terapi	29
2.10. Røntgenologiske funn	29
2.11. Utløsende triggerfaktorer	29
2.12. Symptomer og stadier ved kontroll	30
Konklusjon	31
Referanser	32
Vedlegg: Oversikt over innsamlet data om pasienter med BONJ	34

Innledning

Osteonekrose i kjeven ved bruk av bisfosfonater (BONJ) ble først beskrevet av kjevekirurgen R.E. Marx i 2003 [27]. Siden da har det vært en eksponentiell økning i antall rapporterte tilfeller, og det har den siste tiden blitt klart at også osteoporosepasienter utgjør en andel av de som er rammet. Hittil har man ikke klart å finne noen kurativ behandling.

Det ble skrevet en oppgave om bisfosfonater av to studenter på foregående kull. Noe av tanken var at vi skulle bygge videre på denne, først og fremst ved å gå gjennom den nye litteraturen som er tilkommet i løpet av 2007. Vi ville forsøke å ha en annen vinkling på vår oppgave ved å belyse andre deler av temaet. Videre ønsket vi å undersøke om det var flere fellestrekk ved de pasientene på bisfosfonatterapi som utviklet osteonekrose i kjevene. Derfor hadde vi også som mål å følge opp pasienter med bisfosfonatindusert osteonekrose, som behandles ved Det Odontologiske Fakultet i Oslo.

Selv om forekomsten er lav i Norge, er dette en alvorlig diagnose og påvirker livskvaliteten for de som rammes. Vi hadde hatt noe undervisning om emnet, men følte oss ikke kompetente til å møte problemet i praksis.

Vi vil takke vår veileder, Bente Brokstad Herlofson, for gode råd og konstruktive tilbakemeldinger. Hun har også utvist tålmodighet og stort engasjement. ☺

Del 1: Litteraturstudie

1. Metodebeskrivelse

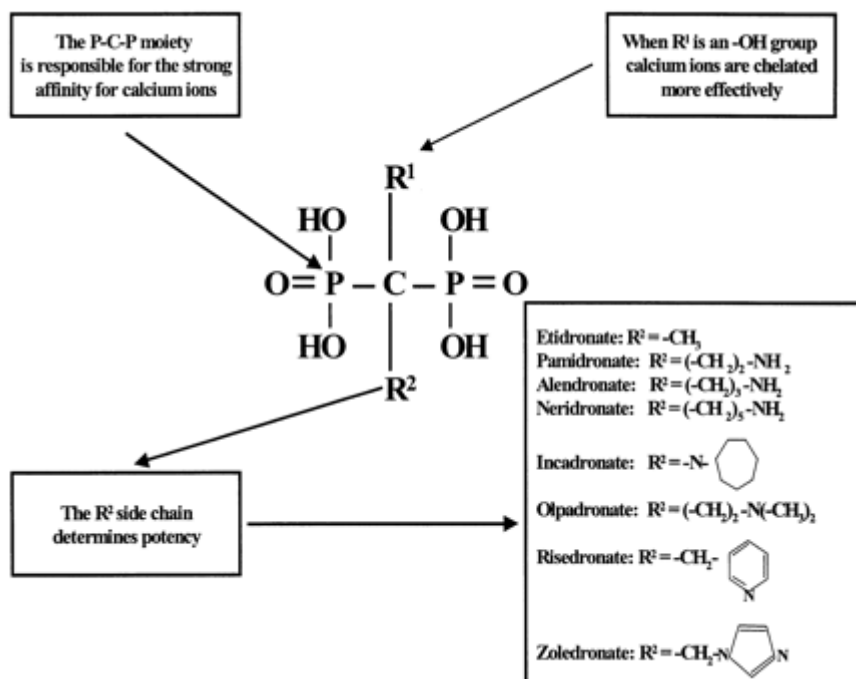
Del 1 er en litteraturstudie. Vi gjorde et søk i PubMed på internett med søkeordene "bisphosphonates osteonecrosis jaw" avgrenset til 2007. Vi har også brukt internett, lærebøker, tidsskrifter og artikler anbefalt av vår veileder.

Bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene vil gjennom hele oppgaven bli forkortet til BONJ.

2. Bisfosfonater

2.1. Kjemisk struktur:

Navnet kommer av grunnformen der to fosfatgrupper (PO_3) er kovalent bundet til et sentralt karbonatom (P-C-P) (Fig. 1). Bisfosfonater er syntetiske analoger til uorganiske pyrofosfater (PPi) som er svært ustabile, men skilles strukturelt fra disse ved at det sentrale oksygenatomet i PPi er byttet ut med et karbonatom. Dette fører til stor stabilitet, ved at de kovalente bindingene ikke hydrolyseres [6, 16, 20]. Bisfosfonatenes grunnform, P-C-P, kelerer divalente metallioner som kalsiumioner, Ca^{2+} , og gir dermed sterk affinitet for benvev. Det sentrale karbonatomet kan i tillegg danne to ekstra kovalente bindinger. Resultatet er sidekjeder kalt R^1 og R^2 . Når R^1 er en hydroksylgruppe (-OH), keleres kalsium mer effektivt og det oppnås ytterligere affinitet for benvev. R^2 består av én eller flere metylgrupper som er heftet sammen [6, 16, 20]. Potensen øker med lengden av disse. Når nitrogen (NH_2) hektes til enden av metylgruppen(e), kan potensen øke med opp til 1000. Nitrogenholdige bisfosfonater med en sekundær eller tertiær nitrogengruppe er enda mer effektive, og potensen når sin topp når den tertiære nitrogengruppen i tillegg er del av en ringstruktur, slik som for eksempel i zoledronzyre. [6, 9,16]



Figur 1. [16] Kjemisk struktur for bisfosfonater: To fosfatmolekyler er koplet til et sentralt karbonatom med kovalente bindinger. Karbonatomet danner i tillegg to kovalente bindinger med sidekjeder kalt R^1 og R^2 . [16]

2.2. Tilgjengelige preparater i Norge:

To typer bisfosfonater finnes på markedet i Norge: de mindre potente uten nitrogen og de mer potente nitrogenholdige bisfosfonater. Litteraturen rapporterer at minst 92 % av pasienter med BONJ har brukt de intravenøst (IV) administrerte nitrogenholdige bisfosfonater som pamidronsyre og zoledronsyre [4, 7]. Ingen tilfeller av BONJ skal ha blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater uten nitrogen. [4, 5]

Tabell 1 Bisfosfonater på markedet i Norge høst 2007 (Felleskatalogen) [22].
Angivelser av potens. [20]

Generisk navn (Salgsnavn)	Hovedindikasjon	Nitrogen- holdig	Dose	Administrasjons- måte	Relativ potens
Etidronsyre (Didronate + Calcium)	Osteoporose	Nei	90 dagers sykluser	Peroralt	1
Alendronsyre (Alendronat Arrow, Fosamax)	Osteoporose	Ja	70mg/ukentlig	Peroralt	1000
Risedronsyre (Optinate, Optinate Septimum)	Osteoporose	Ja	5mg/daglig 35mg/ukentlig	Peroralt	1000
Ibandronsyre (Bonviva)	Osteoporose	Ja	Tabl.: 150mg/månedlig, IV: 3mg/3.måned	Peroralt, IV	1000
Ibandronsyre (Bondronate)	Benmetastaser/ tumorindusert hyperkalsemi	Ja	Tabl.: 50mg/daglig, IV: 6mg/3.-4.uke	Peroralt, IV	1000
Pamidronsyre (Pamidronatdinatrium)	Benmetastaser/ tumorindusert hyperkalsemi	Ja	3mg/ml, 6mg/ml, 9mg/ml	IV	1000- 5000
Zoledronsyre (Zometa)	Benmetastaser/ tumorindusert hyperkalsemi	Ja	4mg/3.-4.uke	IV	10000+
Zoledronsyre (Aclasta)	Paget's sykdom, (Osteoporose)	Ja	5mg/årlig	IV	10000+

Doseringer:

Alendronsyre selges som tabletter à (10 mg for daglig) 70 mg for ukentlig inntak. Ifølge produsenten kom Fosamax 10 mg første gang på markedet høsten 1996. I april 1997 ble den godkjent for trygderefusjon, og like etter ble tabletter à 70 mg også tilgjengelige. Risedronsyre selges som tabletter à 5 og 35 mg for tilsvarende bruk. Ibandronsyre selges som tabletter à 50 mg for daglig inntak, tabletter à 150 mg for månedlig inntak og som injeksjonspreparat for injeksjon hver 3.-4. uke eller hver tredje måned. Tabletter av kombinasjonspreparatet av didronsyre og kalsium (Didronate® + Calsium) inntas i sykluser på 90 dager, hvorav Didronate® skal inntas daglig de første 14 dagene og deretter inntas Calsium de neste 76 dagene. Alendronat®, som er billigst, er førstevalg ved behandling av osteoporose. [20, 22]

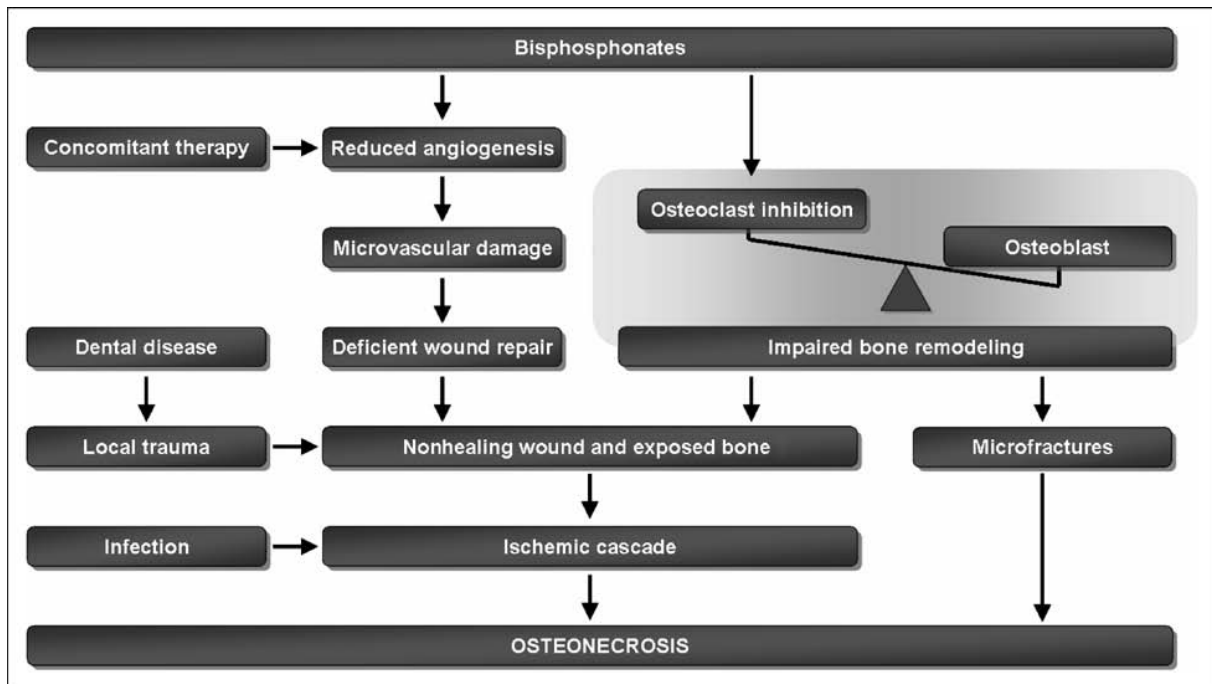
2.3. Virkningsmekanismer:

Bisfosfonater er vist å redusere forekomst av patologiske frakturer (pga svulstvev i knoklene), bensmerter, hyperkalsemi og også redusere behov for stråleterapi og kirurgi hos pasienter med osteolytiske benmetastaser (destruerer bein). Preparatene er derfor indisert som en del av den palliative behandlingen for å redusere bivirkninger og forbedre redusert livskvalitet som oppstår fordi skjelettet svekkes [16]. Normal benmetabolisme er en balanse mellom benresorpsjon og bendannelse der osteoklastene resorberer (fjerner) ben via surgjørende mekanismer og proteolytisk aktivitet og osteoblastene skiller ut osteoid (organisk benmatrix) som fyller resorpsjonslakunen/hulrommet [18]. Bisfosfonatenes virkning er i stor grad knyttet til den **hemmende effekten på osteoklastenes evne til resorpsjon**, via forstyrrelse av osteoklastdifferensiering, cellenes resorberende aktivitet og levedyktighet [16].

Intravenøse bisfosfonater tas dårlig opp via tarmen, men akkumuleres selektivt i ben. Perorale bisfosfonater har en biotilgjengelighet på under 5 % (iflg Marx helt ned i 0,64%), men når ben raskt via blodbanen [6]. Ved benmatabolisme frigis bisfosfonatene og tas opp i osteoklastene via endocytose. Nitrogenholdige bisfosfonater inhiberer intracellulært farnesylpyrofosfatsyntetase og forstyrrer dermed "mevalonate pathway" som bl.a. fører til dannelse av signalproteinene Ras og Rho, som videre er kritisk for overlevelse og funksjon av osteoklastene. Dette medfører redusert osteoklastdifferensiering og endringer i cellenes struktur og morfologi og til slutt apoptose (celledød). Resultatet er en sterkt hemmet benresorpsjon. [5, 6, 8, 16] Videre er det vist at osteoblaster produserer en osteoklastinhiberende faktor som også fører til nedsatt benresorpsjon, etter behandling med bisfosfonater [6, 16].

Dyreforsøk viser redusert blodgjennomstrømning etter bruk av bisfosfonater og hos pasienter med BONJ observeres iskemiske endringer. Denne **antiangionetiske effekten** skyldes trolig en reduksjon i kartilvekst, proliferasjon av endotelceller og signifiant reduserte nivåer av VEGF (vaskulær endoteliell vekst faktor) i sirkulasjonen. [4, 6, 8, 16]

Bisfosfonater har **antineoplastisk effekt** ved at de hemmer ulike matrix metallproteinaser som er involvert i kreftvekst og metastaser. Kreftceller kan ikke alene bryte ned ben, men er avhengige av blant annet TGF (transformerende vekstfaktor) og IGF (insulin-liknende vekstfaktor) som frigjøres ved osteoklastmediert benresorpsjon. Videre er det vist at brystkreftceller responderer på TGF ved å frigjøre PTH (paratyreoideahormon) som igjen stimulerer til osteoklastaktivitet). Det oppstår altså en ond sirkel der tumorcellene og osteoklastene interagerer indirekte med hverandre. Syklusen forstyrres når bisfosfonatene hemmer osteoklastenes aktivitet og dermed frigjøringen av TGF, IGF og andre peptider fra benmatrix, som videre fører til redusert frigjøring av osteoklaststimulerende faktorer. [6, 16]



Figur 2: Inhibisjon av fysiologisk benremodellering og angiogenese forårsaket av potente bisfosfonater, gir nedsatt regenerativ kapasitet i benet. Etter et lokalt traume, kan det utvikles et sår som ikke tilheler og fører til osteonekrose, som er utsatt for infeksjon fra normalfloraen. [4]

2.4. Perorale versus intravenøse bisfosfonater:

Perorale bisfosfonater har en svært sakte absorpsjon fra gastrointestinaltraktus, og akkumuleres derfor sakte i benvev. Dette skyldes den lange halveringstiden for bisfosfonater i ben, som er 10 år eller mer, og redusert biotilgjengelighet (0,64 %) ved oral administrasjon. Lageret av umodne osteoklaster i benmargen er derfor stort nok til å holde følge med tapet av modne osteoklaster de første tre årene. Videre finnes det tilstrekkelig med umodne osteoklaster til å fornye mengden modne osteoklaster selv etter 3 år, hvis behandlingen seponeres. Etter 3 års bruk øker akkumulert mengde bisfosfonater i benvev, og dermed øker også risikoen for BONJ. I motsetning til de perorale, akkumuleres de intravenøse bisfosfonatene raskere i ben og tømmer benmargen for umodne osteoklaster. Resultatet er en raskere utvikling av eksponert ben og irreversibel bentoksisitet (9 til 14 måneder). [5]

2.5. Indikasjoner for behandling med bisfosfonater:

Bisfosfonater administreres peroralt eller intravenøst. Bisfosfonater som gis peroralt er vist å være effektive i behandling av metabolske lidelser som osteoporose og osteopeni, samt ved mindre vanlige lidelser som Pagets sykdom og osteogenesis imperfecta hos barn. Pasienter som lider av disse har redusert benstyrke og økt følsomhet/mottakelighet for smerter og frakturer.

Den vanligste indikasjonen er osteoporose [2, 8, 16]. Kvinner etter overgangsalderen har høyest risiko for å utvikle osteoporose fordi benmetabolismen øker dramatisk og fører til kontinuerlig økende bentap. Den økte benmetabolismen skyldes delvis forkortet levetid for osteoblastene og forlenget levetid for osteoklastene [18]. Uansett hva den bakenforliggende årsaken til osteoporose er, påvirker bisfosfonater sykdommen, muligens sammen med kalsium og vitamin D.

Intravenøse bisfosfonater er mer potente enn perorale bisfosfonater og brukes primært ved behandling av kreftrelaterte tilstander. Tumorceller produserer cytokiner som medierer osteoklastaktivitet og fører til økt benresorpsjon og forstyrrelser i den normale benmetabolismen. Benet svekkes og hos kreftpasienter med metastaser eller primære benlesjoner utvikles ofte skeletale komplikasjoner som smerte, patologiske frakturer eller malign hyperkalsemi. Bisfosfonater gitt intravenøst har vist seg å forebygge og redusere disse komplikasjonene. Effekten er veldokumentert ved multippelt myelom og metastaser som følge av brystkreft, prostatakreft og lungekreft [2, 8, 16]. Medikamentene er imidlertid ikke vist å ha noen kurerende effekt på kreften i seg selv, men har signifikant innvirkning på livskvaliteten til pasienter med fremskreden kreft som involverer skjelettet [2, 4].

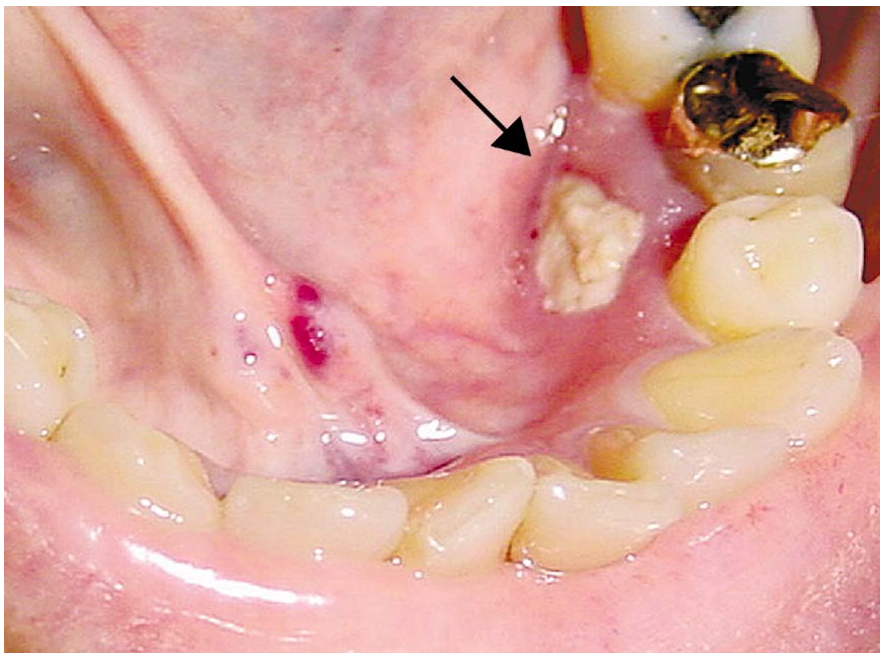
3. Definisjon av bisfosfonatindusert osteonekrose i kjevene - BONJ

BONJ er definert som eksponert ben i maxillofacialt område, som ikke tilheler innen åtte uker etter første registrering gjort av helsearbeider (7).

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) har tatt i bruk en utvidet definisjon av BONJ for å kunne differensiere denne fra andre tilstander med forsinket tilheling [2].

Det må vurderes om pasienter har utviklet BONJ hvis følgende tre karakteristika er tilstede:

1. *Behandling med bisfosfonater nå eller tidligere.*
2. *Eksponert, nekrotisk ben i maxillofacialt område som har persistert i mer enn 8 uker.*
3. *Ingen historie med stråleterapi mot kjevene.*



Figur 3: Bisfosfonatindusert osteonekrose (pil) hos en pasient som behandles med pamidronat mot multippelt myelom. [12]

4. Klinikk

Typisk for BONJ er eksponert nekrotisk ben [7, 13]. Forandringer kan opptre single eller multiple [4]. BONJ kan forbli uten symptomer i uker, måneder eller år [8, 12]. Tegn og symptomer som kan ses før utvikling av klinisk påviselig osteonekrose kan være smerter, mobile tenner, bløtvevshevelse, erytem og ulcerasjon/sår dannelse. Disse kan oppstå spontant eller mer vanlig som følge av tidligere dentoalveolær kirurgi, for eksempel ekstraksjoner [8].

Først når ben er eksponert, kan tilstanden gjenkjennes [6]. Symptomer oppstår som regel ved sekundærinfeksjon i området [8, 12] eller når omliggende bløtvev traumatiseres av skarpe benkanter [6]. Infeksjonen fører ikke sjelden til at området er palpasjonsømt og gjør det dermed vanskelig for pasienten å opprettholde en god oral hygiene. Forsøk på å debridere det nekrotiske vevet gir oftest en forverring av tilstanden ved at området øker og sårtilheling uteblir [12]. Mikrofrakturer i overflaten til det nekrotiske benet resulterer i skarpe kanter som lett kan traumatisere det omliggende bløtvevet ytterligere, inkludert laterale deler av tungen, og fører til ulcerasjoner/sår dannelse og konstant smerte [12].

Kronisk maxillær sinusitt kan forekomme ved osteonekrose i maxilla [4, 8]. Puss observeres ved infeksjon og fisteldannelse til huden eller maxillarsinus er ikke uvanlig [4]. Noen pasienter opplever også vond smak og/eller lukt [13]. Hvis tenner i nærliggende områder er affisert av periodontal sykdom, kan nekrosen spre seg dit og øke tennenes mobilitet, samt behovet for ytterligere ekstraksjoner [12].

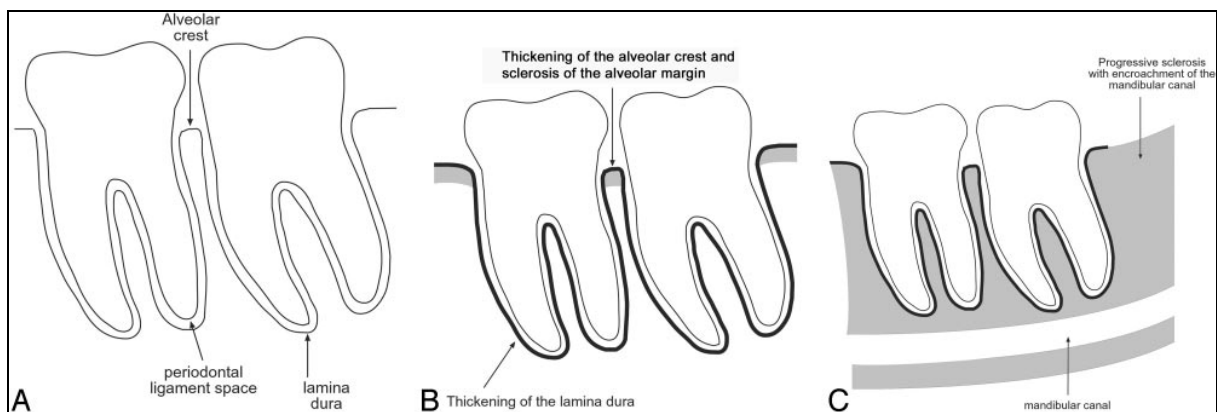
Prosessen kan spre seg til å gjelde omfattende områder med bennekrose og føre til sekvestrering av dødt ben, som for eksempel ved osteomyelitt. Dessuten kan nerveforsyningen affiseres i så stor grad at sensorisk innervasjon tapes helt eller delvis og pasienten opplever hypoestasier (nedsatt sensitivitet ved stimuli) eller parestasier (endret eller unormal følelse) [8, 12, 13].

I svært alvorlige tilfeller og i sene stadier av tilstanden, kan BONJ resultere i patologisk fraktur av mandibula eller maxilla [4, 12].

5. Røntgenologiske funn

Det er viktig å være klar over at røntgenologiske tegn kan være synlige tidlig i utviklingen av BONJ og ofte før det kliniske bildet er tydelig. OPG er vanlig i diagnostiseringen av BONJ. CT er imidlertid mer sensitivt for bløtvevshevelser, benpåleiring og sekvestrering sammenlignet med OPG, der disse funnene ofte ikke kan ses [11].

Både tidlige og sene røntgenologiske endringer kan ligne klassisk periapikal patologi eller osteomyelitt. Utvidet periodontalspalte forekommer hyppig [8]. De vanligste røntgenologiske funn inkluderer grader av ossøs sklerose. Disse varierer fra en fin fortykkelse av lamina dura og marginalt ben til en fortynnet osteopetroselignende sklerose[11]. Hos kreftpasienter kan endringene forveksles med multippelt myelom eller benmetastaser. Ved omfattende beninvolvment ses områder med møllspist ben, likt det man ser ved diffus osteomyelitt.



Figur 4: Røntgenologiske funn ved BONJ.

A) Normal: alveolarkammen, som er det kortikale benet av marginalt ben mellom tennene, er sammenhengende med lamina dura rundt tennenes røtter. Periodontalligamentet ses som en 1-2 mm bred radiolucent sone mellom tann og lamina dura.

B) Ossøs sklerose involverer oftest marginalt ben og lamina dura. De sklerotiske forandringene er heller diffuse enn lokalisert til det klinisk affiserter området.

C) Bildeserier fra et tidsrom viser at de sklerotiske forandringene ofte er progressive og at de kan involverer mandibularkanalene.



Figur 5: Osteonekrose i mandibelen etter ekstraksjon av tann 46 hos brystkreftpasient med skjelettmetastaser under behandling med bisfosfonatpreparat.

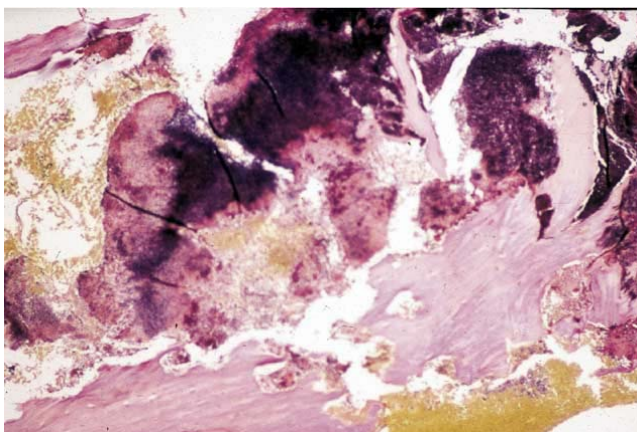
Bildet til venstre viser 46 like før ekstraksjon. Bildet i midten er tatt 2 måneder senere og viser ingen tilheling i ekstraksjonsalveolen etter 46. Bildet til høyre viser klinisk blottlagt ben og manglende tilheling i regio 46. [26]

6. Histopatologi

Histologiske undersøkelser av BONJ viser multiple, delvis sammenhengende områder av nekrotisk ben, "bikubemønstret" med innslag av vitalt ben. Til forskjell fra dette sees ved ORN (osteoradionekrose) store homogene soner av total bennekrose [4]. Når det gjelder vaskularisering, kunne man ved BONJ ikke se reduksjon av antall kapillærer, og kun et mindretall av tilfellene (13 %) hadde oblittererte blodkar. Hos ORN-pasienter derimot kunne man se denne forandringen hos 30 %. Et annet funn hos enkelte BONJ-pasienter var økt celletetthet i arterienes cellelag. Dette funnet ble ikke observert hos ORN-pasientene. Man vet fortsatt ikke hvordan dette relateres til patogenesen. [4]

7. Mikrobiologi

Infeksjon og mikrobiologi er hyppig forbundet med BONJ [4]. *Actinomyces*-kolonier er funnet i høye konsentrasjoner ved alvorlig akutt og kronisk inflammasjon av kjeveben og omliggende bløtvev hos pasienter med BONJ [13]. Påfallende høye funn av *Actinomyces* er også gjort i områder med nekrotisk ben [4]. Den gram-positive basillen har lavt virulens-potensiale og fører til dannelsen av kronisk, langsomt utviklende infeksjoner kun når normale mukøse barrierer er ødelagt. Klinisk kan disse funnene forklare de kroniske inflammatoriske forandringenes manglende tilheling og stadige pussdannelse. Dessuten kan interaksjon mellom osteoklaster og *Actinomyces* føre til økt bendestruksjon. [4] Det spekuleres derfor i om den orale mikroflora har en nøkkelrolle i den etiologiske prosessen til BONJ ved at enhver situasjon som fasiliterer mikrobiell infiltrasjon i ben av den orale mikroflora er en mulig årsak til BONJ, heller enn en sekundærinfeksjon av allerede nekrotisk ben, slik det også er foreslått [13].



Figur 6: Kolonier av *Actinomyces* ses ofte i overflaten av bisfosfonatindusert eksponert ben.

Marx et al. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone of Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2005.

8. Etiologi

De fleste forfattere beskriver en multifaktoriell etiologi. Forstyrrelse i benturnover, lokalt traume, allerede eksisterende dental sykdom, samtidig kreftbehandling, redusert angiogenese og sekundærinfeksjon forstyrrer alle benets naturlige mikromiljø og medvirker dermed til at BONJ kan utvikles [4]. Det ser imidlertid ut til at BONJ oppstår spontant i ca. 25 % av de rapporterte tilfellene [4].

8.1 Predileksjonssteder – hvorfor kjevene?

Bisfosfonater absorberes og akkumulerer i alle kroppens ben, men det er først og fremst kjevene, både mandibelen og maxillen, som synes å være utsatt. Kjevene er de eneste benene i kroppen som er i kontakt med miljøet utenfor via tannkjøttslommer (periodontalmembranen) rundt tennene og sannsynligheten for mikrotraumer via tenner og tyggekraft er stor. Dette gjør dem spesielt følsomme for infeksjon og fører til økt behov for remodellering sammenlignet med andre ben. Med tanke på bisfosfonatenes osteoklastinhibisjon og antiangionetiske egenskaper er kjevebenets evne til tilheling sterkt redusert og dette forklarer delvis at bisfosfonatindusert osteonekrose lokaliseres til kjevene. Benmetabolismen/omsetningen er ved hjelp av forskning på dyr vist å være 10 ganger raskere i alveolarprosessen enn i andre ben, som for eksempel tibia, noe som i seg selv setter kjevene i en utsatt posisjon [4, 5, 8, 9, 10].

Mandibelen affiseres i 60-80% av tilfellene, og posteriore linguale områder er mest utsatt [4]. Dette skyldes trolig at overliggende mukosa her er tynn og derfor lett traumatiseres ved normal tygging. Studier viser også raskere ben turnover/remodelleing i mandibelen sammenlignet med maxillen og raskere ben turnover/remodelleing i hjørnetannsregionen i mandibelen [4]. Dessuten har mandibelen en mer ugunstig sirkulasjon enn maxillen. Mandibelen forsynes med blod fra a.alveolaris inferior og fra små kar i periost. Store benområder affiseres derfor ved forstyrrelser i vaskulariseringen, både blodtilførsel og blodgjennomstrømning [4]. Dette gjør mandibelen mer utsatt enn maxillen som har en rik kollateral vaskularisering. [12]

8.2 Risikofaktorer

En rekke faktorer er assosiert med utvikling BONJ i litteraturen.

Medisinske risikofaktorer: [2, 4, 5]

- A. Bisfosfonater med **høy potens** utgjør større risiko enn mer lavpotente typer: Zoledronsyre (Aclasta) er det mest potente på markedet i dag. Ved **intravenøs** administrasjon opptas større andel av bisfosfonatet sammenlignet med oral administrasjon, der bare 1/10-del tas opp i kroppen.
- B. **Terapitid.** Lengre tid gir økt risiko. Orale bisfosfonater brukt sammenhengende i 3 år eller mer gir økt risiko for utvikling av osteonekrose. Bruk i 7 år eller mer assosieres med større områder av eksponert ben og mer alvorlige symptomer [1].

Robert E. Marx beskriver videre tre tydelige forskjeller ved kliniske tegn mellom BONJ induisert av oralt administrerte bisfosfonater og BONJ induisert av intravenøst administrerte bisfosfonater [1]:

- Lengre periode med bruk av bisfosfonater er nødvendig for utvikling av eksponert ben ved oral administrering.
- Områder med eksponert ben er mindre og symptomene færre ved oral administrering.
- Seponering av oralt administrerte bisfosfonater kan gi gradvis forbedring og til og med spontan tilheling av eksponert ben, som også responderer bedre ved lokal debridering etter 6-12 måneder.

Lokale triggerfaktorer (*enhver sykdomsprosess eller prosedyre som øker behov for benremodellering*): [2, 4, 5, 6, 7, 8, 13]

- A. Invasiv behandling eller lokalt traume:
 - 1. Eksktraksjoner
 - 2. Oralkirurgiske inngrep
 - 3. Protesegnag
 - 4. Tidligere endodontisk behandling
 - 5. Implantat innsetting
 - 6. Periapikal kirurgi
 - 7. Kjeveortopedisk behandling
 - 8. Ossøse skader som følge av periodontal kirurgi

Pasienter som gjennomgår dentoalveolær kirurgi mens de mottar intravenøs bisfosfonatbehandling, har syv ganger så høy sannsynlighet for å utvikle BONJ enn pasienter som ikke gjennomgår dentoalveolær kirurgi [2].

B. Oral/dental sykdom/komorbiditet:

1. Periodontal sykdom
2. Karies
3. Periapikal inflammasjon
4. Dårlig hygiene [5, 7]
5. Tidligere eller nåværende oral inflammasjon. (For eksempel gir periodontale eller dentale abscesser syv ganger så høy risiko for å utvikle BONJ.) [2]
6. Tannløs kjevekam [6]

C. Lokal anatomi: [2]

1. Mandibula
 - a. Linguale tori
 - b. Processus mylohyoidea
2. Maxilla
 - a. Palatinale tori

Benprosesser med tynn overliggende mukosa, slik som tori, eksostoser og processus mylohyoideus, er utsatte områder for utvikling av BONJ. Blodsirkulasjonene er ofte dårligere i slike områder og en ruptur av slimhinnene fører lett til at nødvendig blodtilførsel ikke opprettholdes.

Systemiske risikofaktorer:

- A. Kreftdiagnoser: pasienter med multippelt myelom er mer utsatt enn pasienter med brystkreft; de med brystkreft er mer utsatt enn de med andre typer kreft [2, 4, 12].
- B. Osteopeni(forstadium til osteoporose med lav BMD/osteoporose diagnose samtidig med kreft diagnose). [2]
- C. Diabetes: det er funnet høy insidens (58 %) av diabetes eller svekket glukosetoleranse blant pasienter med BONJ, der 14% ville vært forventet i en alderstilpasset populasjon. Bruk av kortikosteroider forklarer bare delvis disse funnene. Diabetes er assosiert med svekket sårtilheling, vevshypoksi og redusert ben turnover og remodellering, så vel som induksjon av apoptose av osteoblaster og osteocytter [4]. Ifølge AAOMS er det nødvendig med videre studier for å belyse dette ytterligere.
- D. Anemi [20]

Demografiske risikofaktorer:

- A. Alder: for hvert tiår er det 9 % økt risiko for pasienter med multippelt myelom for å utvikle BONJ [2].
- B. Rase: kaukasiere synes mer utsatt [2].

Andre risikofaktorer/:

1. Kortikosteroider: hos osteoporosepasienter er det vist både kvantitative og kvalitative endringer i ben etter behandling med glukokortikoider. Behandlingen synes å føre til redusert benmasse og til bendedfekter som følge av økt benmetabolisme [18].
2. Kjemoterapi
3. Østrogenterapi
4. Røyking
5. Alkohol

9. Benmarkører

Evaluerings av biokjemiske markører for benomsættningen har sammen med måling av bentetthet blitt brukt i diagnostisering av osteoporose. Men disse benmarkørene alene kan ikke brukes til å forutsi risiko for frakturer i ben. De må sammenholdes med bentetthet og generell vurdering av risikofaktorer [18].

Når ben resorberes av osteoklaster, frigjøres et kollagenfragment kalt C-terminal telopeptid til blodet. Det er mulig å måle nivået av denne markøren ved hjelp av en metode kalt CTX; C-terminal cross-linking telopeptid. Ifølge studier av R.Marx gjenspeiler resultatet osteoklastaktivitet, den systemiske nedgangen i remodellering og risikoen for å utvikle osteonekrose [5]. Det er antydning at en CTX-verdi på 100 pg/ml eller mindre gir stor risiko for BONJ. Verdier mellom 100 pg/ml og 150 pg/ml utgjør en moderat risiko, mens CTX-verdier over 150 pg/ml representerer liten eller ingen risiko for å utvikle denne lidelsen [5]. Marx anbefaler at man innhenter en CTX-referanseverdi hos osteoporosepasienter som har brukt bisfosfonater i mer enn tre år og som trenger et oralkirurgisk inngrep. Dersom denne verdien er under 150 pg/ml, bør medikamentet seponeres temporært, en såkalt "drug holiday". Etter 4-6 måneder tar man en ny test, og dersom denne er over 150 pg/ml, kan inngrepet gjennomføres. Ved lavere verdier bør drug holiday utvides ytterligere 4 måneder. I alle observerte tilfeller har CTX-nivået i blodet overstegit grenseverdien på 150 pg/ml i løpet av 6-9 måneder. CTX måles foreløpig ikke i Norge. Det gjør derimot 1-CTP. Disse ligner i struktur, men 1-CTP er en variant som har mindre intraindividuell variasjon ved måling [23]. Det er behov for flere studier som viser det samme som Marx's før CTX-testing kan bli aktuelt i Norge.

Flere andre benmarkører kan gi en indikasjon på benets remodellering ved testing av serum og urin. Det kan bl.a. nevnes ALP (alkalisk fosfatase) og osteocalcin. Men disse gjenspeiler benformasjon, ikke resorpsjon. BONJ relateres først og fremst til benresorpsjon. Urinprøver involverer større grad av usikkerhet og er mer upraktisk, derfor foretrekkes serumtesting. Serum CTX er unik i sin spesifisitet for benresorpsjon, mener Marx. Dessuten kan denne metoden avdekke endringer i remodelleringen mye tidligere enn den tradisjonelle bentetthetsmålingen som oftest brukes i forbindelse med osteoporose [1].

Tabell 1.
Biokjemiske benmarkører

Bendannelse

S-Alkalisk fosfatase total (S-ALP)
S-Benspesifikk ALP (S-bALP)
S-Osteokalsin
S-Prokollagen type 1 C-terminal
propeptid (S-PICP)*
S-Prokollagen type 1 N-terminal
propeptid (S-PINP)*

Bennedbryting

S-Karboksyterminal telopeptid
type 1 kollagen (S-1CTP)
U-Pyridinolin tverrbinding
(U-PYD)*
U-Deoksy-pyridinolin tverrbinding
(U-DPYD)
U/S-N-telopeptid (U/S-NTx)**
U/S-N-telopeptid (U/S-CTx)*

S=serumanalyse; U=urinalyse

* Utføres ikke ved norske laboratorier

** S-NTx utføres ikke ved norske laboratorier

Tabell 2: Biokjemiske benmarkører. Hentet fra Norsk Interessegruppe for Skjelettmetastaser: <http://www.nifsforum.no/10/10-1.jpg>

10. Insidens og prevalens

Forekomsten av BONJ varierer ut fra hvilken primærdiagnose man behandles for. Pasienter som får høye doser bisfosfonater intravenøst som del av kreftbehandling, har klart høyere risiko for å utvikle BONJ [6]. Det rapporteres om 1-10 tilfeller pr 100 pasienter, avhengig av behandlingens varighet. Pasienter som tar bisfosfonater peroralt mot osteoporose og Paget's sykdom, har lavere insidens. BONJ er en relativt "ny" lidelse. Opplysninger om insidens er derfor under rask utvikling, og man kan anta at frekvensen vil kunne endres over tid [6].

Forekomst i Norge:

I Norge skal kjente tilfeller av osteonekrose i forbindelse med bisfosfonatbehandling rapporteres til RELIS (= REgionale Legemiddel Informasjons Sentre). Til dags dato (november-07) har det kommet inn følgende bivirkningsmeldinger, totalt 31 [7]:

Zoledronsyre: 21 meldinger

Pamidronsyre: 1 melding

Pamidronsyre og Zoledronsyre i kombinasjon: 4 meldinger

Alendronsyre: 5 meldinger

11. Differensialdiagnoser

Det er viktig å forstå at pasienter med risiko for å utvikle eller som allerede har utviklet BONJ, også kan vise tegn til andre orale kliniske tilstander som ikke må forveksles med BONJ. Man må derfor unngå å feildiagnostisere tilstander som osteomyelitt, sinusitt, gingivitt eller mukositt, periodontitt, karies, periapikal patologi og TMD-forstyrrelser og ikke minst osteoradionekrose, samt bentumores og metastaser [2, 7]. Det kliniske bildet ved osteoradionekrose kan være svært likt som det ved BONJ, men pasienter har på et tidspunkt vært utsatt for stråleterapi mot hals- eller ansiktregionen. BONJ inkluderer ikke andre tilstander der eksponert ben kan være en del av det kliniske bildet, uten en historie med bruk av bisfosfonater. Dette kan for eksempel være traume, odontogene infeksjoner som fører til osteomyelitt, osteonekrose assosiert med herpes-zoster infeksjon, benign sekvestrering av den linguale benlammell eller HIV-assosiert nekrotiserende ulcerøs gingivitt. [7]

12. Stadieinndeling

BONJ deles i stadier for å anvisse hensiktsmessige retningslinjer for behandling, men også som et grunnlag for prognosevurderinger etter bisfosfonatbruk. Ulike klassifikasjoner er gjort.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ga i september 2006 ut et skriv med informasjon og retningslinjer for klinikeren i møtet med pasienter som står i fare for å utvikle eller allerede er rammet av BONJ. Skrivet inneholder en stadieinndeling som er enkel å forholde seg til [2]:

1. Pasienter med risiko for å utvikle BONJ etter bruk av bisfosfonater intravenøst eller oralt. Disse har ingen synlige områder med eksponert nekrotisk ben.
2. Pasienter med BONJ
 - **Stadie 1:** Eksponert nekrotisk ben, men asymptomatisk og uten tegn på infeksjon.
 - **Stadie 2:** Eksponert nekrotisk ben, smerter og kliniske tegn på infeksjon
 - **Stadie 3:** Eksponert nekrotisk ben, smerter, infeksjon og en eller flere av følgende: patologisk fraktur, intra- eller ekstraoral fistulering eller osteolyse (dvs. bendestruksjon).

Det er dessuten foreslått å inkludere radiologiske funn, dvs. funn fra periapikale bilder, CT og MR og fra biopsi, både tidlige og senere forandringer, evt. også mer detaljerte beskrivelser av mikrobiologiske funn fra bløtvev i tilstøtende eller overliggende områder med BONJ [3].

Robert E. Marx har utviklet en mer komplisert inndeling som bygger på **7 stadier** ved bruk av bisfosfonater intravenøst [1]:

0: Pasienter som bruker bisfosfonater og derfor er utsatt for å utvikle BONJ, men uten symptomer eller synlige tegn, dvs. subklinisk skade (osteoklast hypocellularitet og apoptose, reduksjon av osteoblaster og deres bendannelse).

Ia: Kasus med områder av eksponert nekrotisk ben der det største området er mindre enn 1cm, men pasienten har ingen smerter.

Ib: Det største området med eksponert nekrotisk ben er større enn 1cm, men pasienten har ingen smerter.

Ila: Områder med eksponert nekrotisk ben er mindre enn 2cm, samtidig med smerter og/eller klinisk infeksjon.

Ilb: Områder med eksponert nekrotisk ben større enn 2cm, samtidig med smerter og/eller klinisk infeksjon.

Illa: Kasus med multiple områder med eksponert nekrotisk ben, men uten betydelig klinisk osteolyse eller intra- eller ekstraoral fistulering eller patologisk fraktur.

IIIb: Eksponert nekrotisk ben større enn 3cm eller betydelig klinisk osteolyse (dvs. bendestruksjon) eller intra- eller ekstraoral fistulering eller patologisk fraktur.

13. Behandlingsmetoder

Mål for behandling:

Hovedmålet ved behandling av pasienter med risiko for utvikling av BONJ eller som allerede har utviklet BONJ er å gjøre pasienten smertefri. Man bør også prioritere og støtte vedvarende onkologisk behandling av pasienter som mottar bisfosfonater intravenøst. Kreftpasienter kan oppnå god terapeutisk effekt av bisfosfonater ved en reduksjon i bensmerter og andre skeletale komplikasjoner.

Videre bør behandling av pasienter med BONJ ha som overordnet mål å forbedre livskvaliteten, fordi tilstanden som regel er umulig å kurere [4]. Dette må gjøres gjennom informasjon til og nøye opplæring av pasienten, smerte- og infeksjonskontroll, samt ved å forhindre økning av de involverte områdenes størrelse og utvikling av nye områder med osteonekrose [4].

Perorale bisfosfonater har en svært sakte absorpsjon fra gastrointestinaltraktus, og akkumuleres derfor sakte i benvev. Derfor bør tannlegen tilstrebe optimal dental helse hos disse pasientene i løpet av de første tre årene med bruk av disse medikamentene. Man bør eliminere infeksjon og fjerne alle usikre momenter som vil kunne føre til behov for et oralkirurgisk inngrep i fremtiden. Etter tre års bruk øker akkumulert mengde bisfosfonater i benvev, og dermed øker også risikoen for BONJ. I motsetning til perorale bisfosfonater, akkumuleres intravenøse mye raskere i ben og fører til at eksponert ben kan være synlig allerede etter 9 til 14 måneder. Behandlingen for disse pasientene tar også sikte på å minimere risikoen for utvikling av BONJ ved å eliminere alle usikre momenter som kan ha innvirkning på sykdomsutviklingen ved senere tidspunkt (se avsnittet om risikofaktorer for en mer detaljert beskrivelse av disse). Avgjørelser i forbindelse med systemisk sykdom og medikamentbruk bør tas i samråd med pasientens behandlende lege og andre spesialister som eventuelt er involvert i pasienten. [2]

Stadieinndeling ved BONJ	Behandlingsstrategier
Pasienter i risikogruppen: Bruk av perorale eller IV bisfosfonater, men tilsynelatende ingen områder med eksponert/nekrotisk ben	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling er ikke indisert • Pasientopplæring og informasjon
Stadie 1: Eksponert/nekrotisk ben. Pasienten er asymptomatisk. Ingen tegn til infeksjon.	<ul style="list-style-type: none"> • Antibakterielt munnskyllevann • Klinisk oppfølging hvert kvartal. • Pasientopplæring og gjennomgang av indikasjoner for å fortsette behandlingen med bisfosfonater.
Stadie 2: Eksponert/nekrotisk ben. Infeksjon som viser seg ved smerte og erytem i området med eksponert ben, med eller uten pussdannelse.	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisk behandling med bredspektret antibiotika, f.eks. penicillin, clindamycin eller cefalexin. • Antibakterielt munnskyllevann • Smertekontroll • Kun overfladisk debridering for å lindre irritasjon av bløtvev.
Stage 3 Eksponert/nekrotisk ben hos pasienter med smerte, infeksjon og en eller flere av følgende: patologisk fraktur, ekstra- eller intraoral fistulering, omfattende osteolyse/bendestruksjon.	<ul style="list-style-type: none"> • Antibakterielt munnskyllevann • Antibiotikabehandling og smertekontroll • Kirurgisk debridering/reseksjon for palliative behandling av infeksjon og smerte på lengre sikt.

Tabell 3: Stadieinndeling og behandlingsstrategier [2].

14. Er det mulig å si noe om prognosen til pasienter med BONJ?

Bisfosfonater akkumuleres langsomt og gradvis i kroppen. Det er mulig at effekten når en topp etter lang tids bruk, likevel fortsettes behandlingen oftest på ubestemt tid. Man vet ennå ikke hvor lenge pasienter bør bruke preparatene, og hvorvidt doseendringer kan forandre responsen på behandlingen. Man vet derimot at lang behandlingstid øker risikoen for å utvikle BONJ [12]. Det er foreslått at mengden bisfosfonat som når skjelettet kan variere mellom individer, og derved forårsake ulike kliniske utfall [12]. Det foreligger ingen bevis for at seponering av bisfosfonater vil fremme tilheling av en osteonekrotisk prosess. Heller ikke langtidsbivirkningene og mulige komplikasjoner er fullstendig klarlagt [16].

Inntil nylig trodde man at BONJ kun rammet kjevene. Det er imidlertid for kort tid siden rapportert tilfeller av nekrose i hoftene hos pasienter med multippelt myelom som bruker bisfosfonater [12]. Dette postulerer muligheten for at BONJ virkelig er en systemisk lidelse som først manifesteres i kjevene, men som kan opptre i ulike deler av skjelettet om pasienten lever lenge nok.

Man mangler evidensbasert forskning. Derfor kan man vanskelig gi klare retningslinjer for håndtering av lidelsen. De anbefalte behandlingsstrategier er basert på klinisk erfaring. Det er essensielt at man opprettholder et nært samarbeid mellom medisinske onkologer og tannleger. For en tidlig diagnostisering av bendefekter, kan PET-scan og scintigrafi være til hjelp. Kliniske tegn på BONJ kan gi et falskt bilde av utstrekningen av affisert ben. Dette kan muligens forklare at forsøk på kirurgisk intervensjon som regel vil gi en større lesjon [12]. Bisfosfonater endrer remodelleringsmekanismene og muligens også vaskulariseringen i benvev. Det kan derfor være en underliggende benpatologi tilstede før de kliniske tegn viser seg. Ekstraksjoner og kirurgiske inngrep sammen med den orale mikroflora vil øke byrden på et allerede belastet system. Således blir det ikke dentale prosedyrer som initierer BONJ, men de eksaserberer en subklinisk ossøs patologisk prosess.

De mange fordelene ved bruk av bisfosfonater for kreft- og osteoporosepasienter indikerer at bruken av disse preparatene vil fortsette. Man kan i dag ikke fastslå alle senvirkninger av et medikament som fortsatt er aktivt i kroppen mange år etter at behandlingen er opphørt, og antallet kasusrapporter av BONJ øker stadig. Men hvorfor utvikler kun et fåtall av bisfosfonatpasienter osteonekrose? Mange spørsmål står ubesvart. I framtiden vil de kunne belyses ut fra prospektive studier. Men kan ikke utelukke at det finnes ukjente lokale og systemiske risikofaktorer [12]. Det er behov for ytterligere forskning for å kartlegge *alle* mulige risikofaktorer og for å kunne gi evidensbaserte retningslinjer for behandling.

Det finnes alternative behandlinger mot osteoporose. Teriparatide (PTH 1-34) er en variant av det naturlig forekommende PTH (parathyroideahormon), og produseres av Lilly under merkenavnet "Forteo". Dette er et nyttig supplement til tradisjonell osteoporosebehandling. Studier viser at PTH 1-34 øker bentettheten og reduserer faren for frakturer. Teriparatide fremmer også tilhelingen av frakturer [24]. PTH stimulerer henholdsvis både osteoklaster og osteoblaster, avhengig av om

doseringen er periodevis eller kontinuerlig. Hormonets rolle i kontroll av benmassen er ikke fullstendig klarlagt, og i likhet med andre nye preparater behøver man økt kunnskap om langtidseffekter før det kan brukes rutinemessig [24].

Andre medikamenter er også under utprøving, bl.a. kan det nevnes thiazider og strontium ranelat, som begge gir økt bentetthet [25].

Del 2: Pasientundersøkelse - pasienter med BONJ

1. Metodebeskrivelse

Formålet med denne delen av oppgaven var i utgangspunktet å følge en gruppe pasienter med BONJ i et tidsrom for å se på sykdomsutviklingen for å om mulig finne fellesnevnerne som kunne gi oss en indikasjon på hvorfor nettopp disse er rammet. Vedlegget viser hvilke data vi ønsket informasjon om. Dataene er valgt ut fra artikler vi har lest og etter anvisning fra veileder.

Diskusjonen er våre vurderinger av resultatene sammenholdt med litteratur.

1.1. Pasientgrunnlag

Pasientmaterialet er hentet fra det elektriske journalsystemet Salud ved Det Odontologiske Fakultet, UiO. Vi har tatt for oss alle registrerte pasienter som er undersøkt ved fakultetet i Oslo fram til juni 2007, dvs. 12 pasienter. Vi har fått høre at det har tilkommet flere pasienter i ettertid, men disse er ikke med i pasientundersøkelsen. Pasientgrunnlaget vårt er for lite til å trekke konklusjoner i et større perspektiv.

1.2. Sekundærdata

Vi har i vår studie kun benyttet oss av sekundærdata. Dette er data som er innsamlet av andre personer, forskere, institusjoner osv. I våre tilfeller stammer sekundærdataene fra journaler som er tatt opp ved oralkirurgisk avdeling ved Det Odontologiske Fakultet i Oslo. Journalene er ført av instruktører og spesialistkandidater i oral kirurgi og oralmedisin, og ferdige spesialister.

1.3. Datainnsamlingsproblemer og feilkilder

Det finnes ikke en bestemt mal for hvilken informasjon som er relevant i journalføringen for pasienter med BONJ. Pga tidsfaktoren har vi gått ut fra at opplysninger som ikke er nevnt i journalen betyr at dette ikke gjelder pasienten, f.eks. der røyking ikke er nevnt, har vi antatt at pasienten ikke røyker.

Vi har valgt å forholde oss til den tredelte stadieinndelingen fordi de fleste av pasientjournalene vi har innhentet data fra, inneholder lite eller ingen detaljert informasjon om de eksponerte benområdenes størrelse. De kliniske foto vi har sett mangler også referanse i form av målestokk.

Når det gjelder fortolkningen av de ulike OPG, er det kun vi som har analysert de røntgenologiske forandringene. Vår manglende erfaring kan ha medført feilregistreringer.

2. Pasientundersøkelse: Resultater og diskusjon

2.1. Kjønn

Kjønnsfordelingen var 3 menn og 9 kvinner. Dette utgjør en prosentandel på 25 %, noe som tyder på at kvinner i denne pasientgruppen er mer disponert for å utvikle BONJ.

Den antatt økte risikoen for kvinner kan ha sammenheng med at mange kvinner bruker bisfosfonater til forebygging og behandling av osteoporose gjennom mange år, og at bisfosfonatene dermed akkumuleres i større grad i benet enn hos menn. Benmetastaser fra brystkreft er en av hovedindikasjonene for bruk av bisfosfonater. Følgelig er det nærliggende å tro at kvinner ikke nødvendigvis har høyere risiko for å utvikle BONJ, men at flere kvinner bruker bisfosfonater og således utgjør større andel av pasienter med BONJ.

2.2. Alder

Nåværende alder i vårt pasientgrunnlag varierer fra 47 til 92 år, med et gjennomsnitt på 70 år. Medianverdien er 69,5 år. Kun én person er under 50 år og 10 år yngre enn neste pasient. Våre funn stemmer godt overens med litteraturen, der vi finner en gjennomsnittlig alder på 62 år blant menn og 71 år blant kvinner ved første konsultasjon [13]. Alt dette tyder på en økt risiko for utvikling av BONJ ved alder over 50 år.

2.3. Hoveddiagnose og indikasjon

5 pasienter har brystkreft, 4 pasienter har osteoporose (3 kvinner og 1 mann) og 2 pasienter har henholdsvis multippelt myelom (kvinne) og nyrekreft (mann). 5 pasienter får bisfosfonatbehandling for osteoporose og 5 pasienter får behandling for metastaser. Det mangler informasjon om diagnose for 1 pasient og om indikasjoner for bruk av bisfosfonater for 2 pasienter, hvorav den ene av disse er en mann. Ut fra våre resultater er brystkreft og osteoporose de to diagnosene med høyest insidens av BONJ, men dette kan også ha sammenheng med at kvinner er overrepresentert i vårt pasientmateriale og at disse diagnosene rammer kvinner i større grad enn menn. Litteraturen viser at blant kreftpasienter har de med multippelt myelom høyest risiko for BONJ. Samlet sett utgjør kreft en større risikofaktor enn osteoporose. Dette kan også påvirkes av at de mer potente intravenøse bisfosfonatene brukes mest ved kreftdiagnoser, mens de mindre potente perorale bisfosfonatene brukes ved osteoporose.

2.4. Diabetes og anemi

2 pasienter har diabetes og 1 pasient har anemi. En journal mangler anamnestiske opplysninger. I litteraturen rapporteres det høyere insidens av diabetes hos pasienter med BONJ enn ved en tilsvarende alderspopulasjon, 58 % mot 14 % [4]. Diabetes er i utgangspunktet assosiert med nedsatt sårtilheling, redusert benmetabolisme og osteoblastapoptose, og kan derfor anses som en medvirkende årsak til økt risiko.

2.5. Bisfosfonater: type og regime

4 av 12 pasienter bruker intravenøse Zometa (33 %) og 2 pasienter bruker perorale Fosamax (17 %). 5 pasienter (42 %) har vekslet mellom bruk av intravenøse og perorale preparater, der henholdsvis 1 har brukt Zometa og Aredia (begge gis intravenøst), 1 har brukt Zometa, Fosamax (peroralt) og Aredia og 3 pasienter har brukt Fosamax og Alendronat (begge gis peroralt). 1 pasient (8 %) har vi ikke klart å innhente opplysninger om. Det er vanskelig å gi en nøyaktig beskrivelse av antall år og infusjoner. Det mangler eksakt informasjon om dette for enkelte av pasientene og flere har også byttet preparater, samt hatt perioder uten medikamentbruk. Dette er derfor i stor grad basert på våre grove beregninger.

Så vidt vi vet har samtlige av pasientene seponert behandlingen med bisfosfonater og ingen skal ha begynt igjen, til tross for at det ikke foreligger bevis for at seponering av bisfosfonater vil fremme tilheling av en osteonekrotisk prosess [12]. Ut fra journalene ser det ikke ut til at noen har vært uten behandling i mer enn 2 år. Dette er for kort tid til å trekke konklusjoner om betydningen for tilhelingen, pga preparatenes lange halveringstid, opptil 10 år.

2.6. Annen medikamentbruk

1 av 12 pasienter har fått kortikosteroider og 1 har fått østrogenbehandling samtidig med bisfosfonater. Alle har øvrig medikamentbruk uten kjent innvirkning på en utvikling av BONJ. Det spekuleres i om kortikosteroider og østrogen øker risikoen, men vi har ikke funnet klare begrunnelser for dette i litteraturen. Det er imidlertid vist at kortikosteroider fører til kvantitative og kvalitative endringer i ben hos osteoporosepasienter [18]. Vårt pasientmateriale er dessuten for lite til å kunne belyse denne påstanden nærmere.

2.7. Lokalisasjon

Det er en generell oppfatning i litteraturen at mandibula rammes hyppigere enn maxilla. Kun en artikkel [12] påstår det motsatte, men da uten å oppgi referanse. Våre resultater viser at 8 av 12 pasienter har BONJ i maxilla. 1 pasient er rammet i begge kjever.

2.8. Prøvetaking: blodstatus og benmarkører

Vi håpet å finne verdier som kunne gjenspeile relevante parametre for påvisning av BONJ, både i blodet og fra benvev. Når det gjelder benmarkører, var det 1 pasient som hadde forhøyet verdi av 1-CTP, som er markør for bennedbrytning. 1 pasient hadde også noe lav verdi av bALP (benspesifikk alkalisk fosfatase), som tyder på liten grad av bennydannelse. Det var imidlertid få pasienter som hadde målinger, og bortsett fra kjente diagnoser som anemi og hyperkalsemi, fant vi ellers utelukkende verdier innenfor referanseområdene til de utvalgte markørene.

2.9. Terapi

Alle pasientene vi har registrerte opplysninger om behandles jevnlig med klorhexidin i form av skylling eller gel i skinne. Alle har dessuten fått intermitterende antibiotisk behandling. Ingen har fått antimykotisk behandling. Intervensjonen begrenser seg til konservative behandlingsmetoder; debridering (fjerner dødt, skadet eller infeksiosøst vev for å øke tilhelingspotensiale), fjerning av skarpe benkanter og nivellering av benspikula, samt sekvesterfjernelse. Stort sett er behandlingen den samme for samtlige av pasientene vi har sett på, og det er derfor vanskelig å trekke ut noe som kan ha spesifikk betydning for videre utvikling av lesjonen(e). I litteraturen er det enighet om at invasiv behandling som eksponerer eller kompromitterer benet bør beholdes akutte situasjoner der dental smerte og infeksjon ikke kan behandles på andre måter.

2.10. Røntgenologiske funn

6 pasienter har utvidet periodontalspalte og 6 pasienter har sklerotisk lamina dura på én eller flere tenner. 3 pasienter viser tegn til ossøs sklerose. Vi har ikke funnet data om forekomst av ulike radiologiske forandringer i litteraturen, men våre funn er typiske for langtidsbruk av intravenøse bisfosfonater. Selv om BONJ er hyppigst i maxilla i vårt pasientmateriale, ses de radiologiske forandringene oftere i mandibula på de OPG vi har studert.

2.11. Utløsende triggerfaktorer

Ekstraksjon av én eller flere tenner er gjort hos 10 av de undersøkte pasientene forut for utviklingen av BONJ, og vi antar at dette er den utløsende faktoren. 1 pasient har fått utført en rotspissamputasjon og 1 pasient har protesegneg i tillegg til utført ekstraksjon. Dette stemmer overens med det som er rapportert i artiklene vi har forholdt oss til. Ekstraksjoner er et inngrep som generelt i odontologien forekommer hyppigere enn andre av risikofaktorene som er nevnt i del 1. Dette kan ha innvirkning på resultatet.

2.12. Symptomer og stadier ved kontroll

Gjennom sykdomsforløpet har 6 pasienter opplevd smerter og 3 har vært smertefrie. Hos 10 pasienter er det registrert infeksjon og 7 av disse har hatt pussdannelse.

En eller flere fistler er observert hos 4 pasienter. Eksponert ben, som er en forutsetning for diagnosen BONJ, er journalført i 9 av tilfellene. Vi antar at de resterende pasientene også har områder med eksponert ben da de har fått diagnosen BONJ, selv om dette ikke er spesifisert i journalene. Kun 4 av pasientene har vært til 4 kontroller eller flere. Våre observasjoner tyder på at de fleste tilfellene er stabile. 1 pasient utmerker seg ved å svinge mellom stadie 1 og 3, men dette skyldes tilbakevendende fistler.

3. Konklusjon

Pasientgrunnlaget vårt er for lite til å trekke konklusjoner i et større perspektiv. I ettertid ser vi også at vi kunne brukt mer tid på å innhente eksakte journalopplysninger slik at dette kunne ha økt påliteligheten av undersøkelsen vår.

På bakgrunn av undersøkelsen kan vi ikke konkludere med bestemte risikofaktorer, men våre funn viser en sannsynlig sammenheng mellom bruk av bisfosfonater og osteonekrose i kjevene. Av nevnte risikofaktorer er det en klar tendens i vårt pasientmateriale at ekstraksjoner oftere er forbundet med BONJ. Dette kan også skyldes at det er et inngrep som generelt i odontologien forekommer hyppigere enn andre risikofaktorer. Uansett stemmer funnene overens med det som er skrevet i litteraturen og i rapporterte tilfeller.

Den stadige økningen i antall rapporterte tilfeller av BONJ de siste årene, kan ha flere årsaker. Langtidseffektene av bisfosfonater har først blitt synlige de senere år. Dette viser at de som er mest utsatt er de som har brukt intravenøse preparater. Når det gjelder perorale er de som har brukt preparatet i flere år de som er mest utsatt. Indikasjonsområdene for bisfosfonater, og da spesielt de intravenøse, har økt i Norge og dermed øker også faren for at stadig flere vil rammes av BONJ.

Videre er det helt klart at bisfosfonater øker livskvaliteten betydelig for både kreft- og osteoporosepasienter. Derimot er det ikke vist at bisfosfonater har kurerende effekt i seg selv eller at kreftpasienter lever lenger av slik behandling.

Identifisering av utsatte individer på et tidlig stadium er per i dag ikke mulig, men serumtesting av CTX kan ha prognotisk verdi. Det er fremdeles nødvendig med videre studier før slik testing kan gjøres rutinemessig i Norge.

Det er imidlertid en kontinuerlig utvikling av lignende preparater, og det er derfor sannsynlig at bisfosfonatene er erstattet av andre medikamenter i fremtiden, kanskje allerede innen de neste 10 årene.

Referanser:

1. Marx RE: "Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention and treatment". Quintessence Publishing Co, Inc 2007 (ISBN – 13:978-0-86715-462-7).
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Approved by the Board of Trustees September 2006.
3. McMahon RE et al: "Staging Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw Should Include Early Stages of Disease". Science Direct August 2007; 65(9):1899-1900.
4. Van den Wyngaert T. Huizing MT, Vermorken VB: "Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates". Current opinion i oncology Juli 2007; 19(4):315-322.
5. Marx, RE: The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants 2007; 22(1):149-151.
6. Gutta R, Louis PJ: "Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale". Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics 2007; 104(2):186-193.
7. Khosla S, Burr D et al: "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research". Journal of Bone and Mineral Research Juli 2007; 22(10):1479-1491.
8. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E: "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management". Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontics Oktober 2006;102(4):433-440.
9. Bilezikian JP: "Osteonecrosis of the Jaw – Do Bisphosphonates Pose a Risk?" New England Journal of Medicine (www.nejm.org) November 2006; 355:2278-2281.
10. Kademani D: "A potential anatomical cause of mandibular Osteonecrosis in Patients Receiving Bisphosphonate Treatment". Mayo Clinic Proceedings January 2007; 82(1):134-135.
11. Phal PM, Myall RWT, Assael LA, Weissman JL: "Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws". American Journal of Neuroradiology Juni-Juli 2007; 28(6):1139-45.
12. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS: "Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment". Lancet Oncology 2006; 7:508-14

13. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA: "Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy. A severe secondary disorder". Bone April 2007; 40(4):828-834.
14. Ref. Personlig kommunikasjon med RELIS Øst.
15. Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS: "Intravenous Bisphosphonate therapy and Inflammatory Conditions or Surgery of the Jaw: A Population-Based Analysis". Journal of the National Cancer Institute 2007; 99: 1016-1024.
16. Santini D, Gentilucci UV, Vincenzi B, Picardi A et al: "The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence". Annals of Oncology 2003; 14:1468-1476.
17. Jeffcoat MK: "Safety of Oral Bisphosphonates: Controlled Studies on Alveolar Bone". The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 2006; 21:349-353.
18. Lane NE. "Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis". American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194(2):S3-S11.
19. von Wowern N: "General and oral aspects of osteoporosis: a review". Clinical Oral Investigations 2001; 5:71-82.
20. Løkken P, Skjelbred P, Skoglund LA: "Tannbehandling av pasienter som medisineres med bisfosfonater". Den Norske Tannlegeforenings Tidende 2007; 117:588-94.
21. Løkken P, Skoglund LA, Skjelbred P. "Kjeveosteonekrose ved bisfosfonatbehandling". Tidsskrift for den norske lægeforening 2007; 127:1945-7.
22. www.felleskatalogen.no
23. Bjørø T. Markører på bennedbryting. Hentet fra Norsk Interessegruppe for Skjelettmetastaser: <http://www.nifsforum.no/10/kapitteltekst.htm>
24. "Intermittent PTH". Osteoporosis and Bone Physiology. Juli 2006. <http://www.courses.washington.edu/bonephys/opPTH.html>
25. "Experimental therapies". Osteoporosis and Bone Physiology. Des 2006. <http://www.courses.washington.edu/bonephys/opexp.html>
26. Herlofson BB, Løken K: "Hvordan påvirkes munnhulen av kreftbehandling?" Nor Tannlegeforen Tid 2006; 116: 414 – 8.
27. Marx RE. "Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic". J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:527-31.

Vedlegg: Oversikt over innsamlede data om pasienter med BONJ

Pasientkarakteristika ved Det Odontologiske Fakultet - avdeling for Oral kirurgi og Oral medisin

Pasientopplysninger (diagnoser etc.)

A:Kjønn

1 = mann

2 = kvinne

B:Alder

C: Hoveddiagnose

1 = Brystkreft

2 = Multippelt myelom

3 = Osteoporose

4 = Ca renis

D: Diabetes

1 = Ja

2 = Nei

E: Anemi

F: Radologisk us

1 = OPG, periap.rtg, kliniske foto

2 = OPG, periap.rtg, CT, kliniske foto

3 = OPG, CT, kliniske foto

G: Bisfosfonat

1 = Zometa

2 = Fosamax

3 = Alendronat

4 = Aredia (pamidronat)

5 = Zometa/Aredia

6 = Fosamax/Alendronat

7 = Zometa, Fosamax, Aredia

H: Indikasjon

1 = Metastaser

2 = Osteoporose

3 = Hyperkalsemi

I: Ant. år

J: Ant. Infusjoner

K: Ant. mnd av (Drug holiday): Ingen har begynt igjen

L: Medikamentell behandling/cytostatika (ikke nødvendig å nevne stråling)

1 = Ja

2 = Nei

- M: Kortikosteroider
 1 = Ja
 2 = Nei
 3 = Tidligere
- N: Annen medikamentbruk
 1 = Ja
 2 = Nei
- O: Røyker (nå)
 1 = Ja
 2 = Nei
 3 = Tidligere
- P: Lokalisasjon
 1 = Maxilla
 2 = Mandibula
 3 = Max/Mand
- Q: Ant. kvadranter
 1 = En
 2 = 2/ flere
- R: Østrogen-preparat

Symptomer og lokale risikofaktorer

- A: Smerte
- B: Generell kronisk marginal periodontitt (=lokal risikofaktor, viktigste komorbiditet)
- C: Utløsende/triggerfaktor
 1 = Ekstraksjon(er)
 2 = Oralkirurgiske inngrep
 3 = Endodonti
 4 = Traume
 5 = Protease(gnag)
 6 = Ex og protesegnag
- D: Ant. mnd siden ex
- E: Hevelse
- F: Infeksjon (BOP, rubor, erytem)
- G: Puss
- H: Eksponert ben
- I: Sekvesterdannelse
- J: Vond smak/lukt
- K: Fistel/fistler
- L: Maxillar sinusitt
- M: Xerostomi
- N: Angulær cheilit
- O: Nerveaffeksjon
- P: Oroantral kommunikasjon
- Q: Henvist ØNH-spesialist

1 = Ja
 2 = Nei

Prøvetaking

1.prøvesvar. 2.prøvesvar osv.

A: Blodstatus

1 = Ja

2 = Nei

B: Hb – Mistanke/kontroll for kjent anemi. g/100ml. Ref.omr. 11,7-15,3.

C: S - PTH (paratyreoideahormon) - pmol/l. Ref.omr. 1,4-8,6.

D: S - Ca ²⁺ – mmol/l. Ref.omr. 1,18-1,35. *Vide indikasjoner. Fx for å utelukke hyperkalsemi*

E: S - osteocalcin. nmol/l. 0,6-3,4. *(Biokjemisk markør for bendannelse, økt serumverdi korrelerer med økt ben mineral tetthet/density (BMD) ved terapi/beh, med anabolske bendannende medikamenter ved osteoporose.)*

F: 25(OH) vit D. nmol/l. Ref.omr. 37-131.

G: Biopsi

0 = Ingen

1 = bløtvev

2 = ben

H: Bentetthetsmåling (BMD-måling)

1 = Ja

2 = Nei

I: Hofte Z-score total BMD 2007

J: Hofte T-score total BMD 2007

K: Columna Z-score total BMD 2007

L: Columna T-score total BMD 2007

Benparametre

1.prøvesvar. 2.prøvesvar. 3.prøvesvar osv.

A: 1-CTP (carboxyterminal pyridinoline) microgram/l. Ref.omr. 2,1-5,6.

B: NTX – MBCE/mMKr. Ref.omr. postmenop. < 131

C: DPD – deoxypyridinum, ben resorpsjon/turnover(remodellering). M/mM krea. Ref.omr. postmenop. 3,0-13,6.

D: ALP – benspesifikk alkalisk fosfatase. E/l. 14,8-43,3.

E: 1-CTP og (CTX): ikke identisk, men samme molekyl, forskjellig side av molekylet
DPD, benspesifikk ALP, NTX

Terapi

A: Klorhexidinskylling/gel i skinne

1 = Ja

2 = Nei

B: Antibiotika (intermitterende)

1 = Ja

2 = Nei

C: Type antibiotika

1 = Amoxicillin

2 = Dalacin

3 = Clindamycin

4 = Metronidazol

5 = Tetracyclin (Doxylin)

6 = Flagyl (metronidazol)

7 = Ery-Max

D: Antimycotica

1 = Ja

2 = Nei

E: Intervensjon

1 = Debridering (fjerner dødt, skadet eller infeksiosst vev for å øke tilhelingspotensiale)

2 = Sekvesterfjernelse

3 = Reseksjon (fjerne ben)

4 = Debridering, sekvesterfjernelse

Røntgenologiske funn

A: Utvidet periodontalspalte

1 = Ja

B: Sklerotisk lamina dura

2 = Nei

C: Sklerose

D: Kjeve

1 = Maxilla

2 = Mandibula

3 = Max/Mand

E: Lokalisasjon

1 = Molarregion

2 = Premolarregion

3 = Premolar-/molarregion

4 = Front-/molarregion

Resultat/Stadieinndeling – er det bedring?

A: 1. konsultasjon/undersøkelsestidspunkt

1 = stadié 1 (eksponert ben uten smerte og/eller infeksjon)

2 = stadié 2 (eksponert ben med smerte og/eller infeksjon)

3 = stadié 3 (eksponert ben med smerte og/eller infeksjon og/eller fistulering og/eller sekvester og/eller patologisk fraktur)

B: 1.kontroll

1 = stadié 1

2 = stadié 2

3 = stadié 3

C: 2. kontroll

1 = stadié 1

2 = stadié 2

3 = stadié 3

D: 3. kontroll

Etc.